

## СТАНОВИЩЕ

от: Доц.д-р Кремен Цветанов Цветков, дм,  
Катедра по Акушерство и Гинекология.,  
Медицински университет, гр. Варна

по дисертационния труд на д-р Илиана Михайлова Колева - Коркелиа на тема: *„Ролята на оксидативните нарушения в патогенезата на преждевременното раждане“* за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ в Област на висшето образование област 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност: Акушерство и гинекология.

### 1. Преценка актуалността на разработвания в дисертационния труд проблем.

Научноизследователската дейност на д-р Илиана Михайлова Колева - Коркелиа е свързана с актуален и значим проблем с клинично и социално значение – преждевременното раждане, което заема водещо място като причина за смърт на новородените в световен мащаб. България е от групата страни в Европа със сравнително висока честота на преждевременните раждания. Към момента патогенезата на идиопатичното преждевременно започване на родовата дейност остава не докрай изяснена, което представлява недостатък при терапията на това често усложнение на бременността. Актуалността на темата се потвърждава и от необходимостта за търсене на нови, по-широки подходи при профилактиката и лечението в такива случаи, както и обръщане внимание и изясняване на патогенезата и оксидативните радикалови механизми на преждевременното раждане. Предвид това, че дисертационният труд е насочен към изясняване патогенетичните и оксидативните радикалови механизми на протичащите процеси, водещи до появата и прогресията на преждевременното раждане, го оценявам като актуален.

### 2. Преценка на структурата и съдържанието на дисертационния труд.

Представеният дисертационен труд по обем и съдържание съответства на изискванията на ZRASRB, PPPRABR and PRASTRU - обем 161 стандартни машинописни страници и онагледен с 52 фигури и 16 таблици. Съдържа: Въведение – 2 стр., Литературен обзор – 45 стр., Цел и задачи - 1 стр., Материал и методи – 17 стр., Резултати– 45 стр., Обсъждане – 24 стр., Изводи – 1 стр., Приноси – 2 стр., Библиография – 20 стр. включваща 283 литературни източника, от които на кирилица 27; и на латиница 256. Формулирани са 1 цел и 5 задачи, които дисертантът конкретизира в 6 извода и в приноси с оригинален, потвърдителен и приложен характер.

От Литературния обзор е видно, че докторантката е запозната детайлно с

е описание на преждевременното раждане (ПР) и са представени съвременни данни за епидемиологията и молекулярната патогенеза на преждевременната родова дейност. Разгледани са задълбочено: патогенезата на ПР; ролята на клиничните показатели, в частност С-реактивен протеин и нивата на левкоцитоза, за да се избегне остро или хронично възпаление, довели до ПР; ролята на антиоксидантните ендогенна и екзогенна защитни системи в организма на бременната жена; ролята на оксидативния стрес (ОС) и породените оксидативни нарушения са подробно описани и охарактеризирани в групата с ПР. Направен е задълбочен анализ на литературните данни относно използването на параклинични оксидативни показатели с прякото приложение на ЕПР спектроскопия и заключение показващо, че клиничните и параклинични показатели в комбинация с подходяща антиоксидантна терапия благоприятстват анти-възпалителна микросреда и понижават оксидативните нарушения – “нов” значим фактор в патогенезата на ПР.

Въз основа на литературните данни докторантката формулира целта на дисертационния труд: изясняване ролята на оксидативните нарушения в имунната регулация в развитието/прогресията и патогенезата на преждевременното раждане в извадка от българската популация. За изпълнение на целта са формулирани 5 конкретни задачи:

- Подбор на групи жени с идиопатично ПР, със заплашващо ПР и родили на термин в съответствие с изработени критерии за включване в проучването.
- Изследване и анализ на промените в редокс-статуса в организма при жените, включени в гореизброените групи.
- Сравняване на резултатите от изследванията на трите групи помежду им и съпоставяне с показателите на редокс-статуса при здрави, небременни жени – контролна група.
- Сравняване на показателите на редокс-статуса на изследваните жени в зависимост от приеманите по време на бременността витамини и антиоксиданти.
- Анализ на връзката между показателите на редокс-статуса на организма и изхода от бременността.

За изпълнение на целите на дисертационния труд са изследвани ретроспективно и проспективно общо 375 случая, като 100 са случаите на ПР.

Експерименталните изследвания са проведени с използването на съвременна апаратура и разнообразни методи - биохимични, клетъчно-биохимични, радикалови, статистически и др. Докторантката е овладяла редица технически умения и компетентности като: работа с биологичен материал и кръв. С помощта на съвременна апаратура дисертант д-р Илиана Колева си поставя целта чрез спектрофотометрични методи, Elisa методи и ЕПР спектроскопия да изследва и оцени настъпващите оксидативни аномалии в организма на бременната жена и да даде по-пълна представа за патогенетичните механизми на преждевременната родова дейност.

Пациентите, разделени в четири основни групи: небременни контроли; бременност, завършила с преждеременно раждане; бременност със заплашващо преждеременно

раждане и бременност, завършила с раждане на термин на здраво, доношено дете са типизирани по отношение на всички основни показатели на Папиерник тест. За цялостно изследване на протичащите процеси в организма на бременната жена, особено при бременности, завършващи с преждевременно раждане, се обръща основно внимание на методики, даващи директна информация за остатъчните оксидативни нарушения в организма чрез проследяване нивата на свободно-радикаловите трансформации като плазмени нива на малондиалдехид (MDA), ендогенни- екзогенни ензими, протеин карбонилно съдържание (PCC), ниво на ДНК увреждане (8-OhdG), нива на аскорбатни (Asc•) радикали, ROS продукти и нива на нитро/ азотен оксид (•NO) радикали.

Считам, че имат висока научна стойност всички резултати, които доказват ролята на протеин карбонилно съдържание (PCC), ниво на ДНК увреждане (8-OhdG), нива на аскорбатни (Asc•) радикали, ROS продукти и нива на нитро/ азотен оксид (•NO) радикали. Резултатите са обсъдени компетентно и сравнени с други описани в литературата. Интерпретирани са в посока ролята на изследваните маркери като фактор в прогресията и изхода от ПР. Въз основа на получените резултати са направени 16 научно-теоретични приноси на дисертационния труд – 10 оригинални; 4 потвърдителни, и 1 с практическо приложение, които доказват високата научна стойност на дисертационния труд и ролята на изследваните оксидативни нарушения, опосредствани от ОС като маркери за прогресията на ПР.

### **3. Преценка на наукометричните показатели за представените материали**

Д-р Илиана Михайлова Колева-Коркелиа представя 4 научни статии в пълен текст по темата на дисертацията: 1 в списание с импакт фактор, ранкирано в Q4; 2 в списание без импакт фактор, индексирано в *WbS*; 1 в списание с ISSN:0324-0959 на български език. В четирите статии докторант, Д-р Илиана Михайлова Колева-Коркелиа е първи автор и за работата си през последните 5 г. е придобила *H-index* = 1. Резултатите от дисертацията са представени също на 2 международни- научни форума, в които дисертанката е първи автор. Публикационната дейност на докторантката е в съответствие с изискванията, определени в Правилника на ТрУ и изискуемите минимални изисквания съгласно ЗРАСРБ за научно-образователна степен „доктор“ в област 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност: Акушерство и гинекология.

### **4. Лични и професионални данни на докторанта**

Ас. д-р Илиана Михайлова Колева - Коркелиа е родена на 09.10.1961 г. Завършила е ВМИ гр. Пловдив през 1987 г, ОКС „Магистър“. През 1995 г. защитава специалност „Акушерство и гинекология“ във ВМИ гр.София. През същата 1995 г. година след редовен конкурс започва работа като асистент в катедра „Акушерство и гинекология“ (където е и до днес) към Университетска болница „Проф. Стоян Киркович“ и Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора на длъжност акушер-



гинеколог. През периода на работата си в катедра „Акушерство и гинекология“ ас. д-р Илиана Михайлова Колева - Коркелиа показва мотивираност, знания, подготовка и практически умения, които са предпоставка за записването след успешно положен изпит през 2017г. в редовна докторантура към същата катедра. Със заповед № 767/04.04.2017 г. на Ректора на Тракийски университет ас. д-р Илиана Михайлова Колева - Коркелиа е зачислена като редовен докторант към същата катедра по шифър 7.1 и като такава провежда изследователска работа и води практически упражнения на студенти по медицина и акушери.

Ас. д-р Илиана Михайлова Колева - Коркелиа е участвала в разработването и изпълнението на 3 научно-изследователски проекти за периода 2017-2022 г., като за разработването на дисертационния труд допринася и участието на дисертанта ас. д-р Илиана Михайлова Колева - Коркелиа в научно – изследователски проект 1/ 2020 на тема „Оксидативни нарушения и антиоксидантна защита при нормална бременност и бременност, усложнена с преждевременно раждане“ с ръководител доц. д-р Мария Ангелова, дм.

#### **Заклучение:**

Чрез своя дисертационен труд д-р Илиана Михайлова Колева- Коркелиа се представя като отлично подготвен специалист със солидни знания по акушерство и гинекология и биохимия. Докторантката е овладяла редица експериментални умения и компетентности. Може самостоятелно да провежда научни изследвания на високо ниво, да интерпретира задълбочено научните резултати и да ги представи за публикуване в престижни списания.

Публикуваните от нея 4 научни статии в пълен текст, в списания с/без импакт фактор, показват високата научна стойност на дисертационния труд.

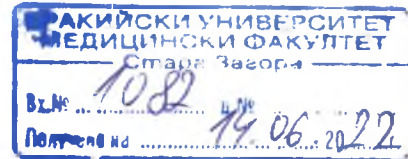
Д-р Илиана Колева-Коркелиа се съобрази с направените критични бележки.

С дълбоко уважение, препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждане на ОНС „Доктор“ по научна специалност „Акушерство и Гинекология“ на д-р Илиана Михайлова Колева- Коркелиа.

11.04. 2022 г.

Изготвил становището:

(Доц.д-р Кремен Цветков, дм)



## OPINION

Associate professor dr Kremen Tsvetanov Tsvetkov, M.D.

Department Obstetrics and Gynecology

Medical University, Varna

on the dissertation work of Dr. Iliana Mihaylova Koleva – Korkelia

on the topic: "The role of oxidative disorders in the pathogenesis of preterm birth" for the award of the educational and scientific degree „Doctor" in Field of Higher Education Area 7. Health and Sport, Professional direction 7.1. Medicine, scientific specialty: Obstetrics and gynecology.

### 1. Assessment of the relevance of the problem developed in the dissertation work

The research activities of Dr. Iliana Mihaylova Koleva – Korkelia relates to an up-to-date and significant problem with clinical and social significance – the preterm birth, which occupies the leading place as the cause of death of the newborns all over the world. Bulgaria is from the group of countries in Europe relatively high incidence of premature births. Currently, pathogenesis of idiopathic premature onset of labor remains not fully clarified, which constitutes a disadvantage in the therapy of this frequent complication of pregnancy. The relevance of the topic is also confirmed by the need to look for new, wider approaches to prevention and treatment in such cases, as well as playing attention and clarifying the pathogenesis and oxidative radical mechanisms of preterm birth. Given that the dissertation work is aimed at clarifying the pathogenetic and oxidative radical processes leading to the emergence and progression of premature birth, I rate it as **topical**.

### 2. Assessment of the structure and content of the dissertation work

The dissertation submitted by volume and content complies with the requirements of the ZRASRB, PPPRABR and PRASTRU - volume 161 standard typewriter pages and illustrated with 52 shapes and 16 tables. Contains: Introduction – 2 p., Literary overview – 45 p., Purpose and tasks - 1 p., Material and Methods – 17 p., Results– 45 p., Discussion – 24 p., Conclusions – 1 p., Contributions – 2 p., Bibliography – 20 p. including 283 literary sources, of which in Cyrillic 27 and in Latin 256. 1 goal and 5 tasks are formulated, which the dissertant specifies in 6 conclusions and in contributions of an original, confirmatory and applied nature.

It is apparent from the **Literary Review** that the MD student is familiar with the information published in the world literature on the topic being developed. A description of

pathogenesis of premature birth activity are presented. They are thoroughly examined: the pathogenesis of the PB; the role of clinical indicators, in particular of C-reactive protein and leukocytosis levels, to avoid acute or chronic inflammation leading to the PB; the role of antioxidant endogenous and exogenous protective systems in the body of a pregnant woman; the role of oxidative stress (OS) and the oxidative disorders caused are detailed and characterised in the PB group. An in-depth analysis of literary data on the use of paraclinical oxidative indicators with the direct application of EPR spectroscopy has been carried out. Clinical and paraclinical indicators in combination with appropriate antioxidant therapy promote anti-inflammatory micro environments and reduce oxidative disorders – a "new" significant factor in the pathogenesis of the PB.

Based on the literary data, the M.D. student formulated the purpose of the dissertation work: clarification of the role of oxidative disorders in immune regulation in the development/progression and pathogenesis of preterm birth in a sample of the Bulgarian population. To meet the objective, 5 specific tasks are formulated:

- Selection of groups of women with idiopathic PB, threatening PB and giving birth per term in accordance with established criteria for inclusion in the study.
- Study and analysis of changes in redox status in the body in women included in the above groups.
- Comparison of the results of the studies of the three groups with each other and comparison with the indicators of redox status in healthy, non-pregnant women – control group.
- Comparison of the indicators of the redox status of the women studied depending on the vitamins and antioxidants taken during pregnancy.
- Analysis of the relationship between the indicators of the redox status of the body and the outcome of pregnancy.

To achieve the objectives of the dissertation work, a total of 375 cases were retrospectively and prospectively examined, with 100 cases being cases of PB. Experimental studies have been conducted using modern equipment and a variety of **methods** - biochemical, cellular-biochemical, radical, statistical, etc. The M.D. student has mastered a number of technical skills and competences such as: working with biological material and blood. With the help of modern apparatus, the M.D. student Dr. Iliana Koleva sets her goal by spectrophotometric methods, Elisa methods and EPR spectroscopy to investigate and evaluate the occurring oxidative abnormalities in the pregnant woman's body and give a fuller picture of the pathogenetic mechanisms of premature generic activity.

Patients divided into four main groups: non-pregnant controls; pregnancy that ended in preterm birth; pregnancy with threatening preterm birth and pregnancy, which ended with the birth of a term of a healthy, snitch child are typized in relation to all the main indicators of the Papiernik test. For a comprehensive study of the ongoing processes in the pregnant woman's body, especially in pregnancies ending in preterm birth, primary attention is paid to



methodologies giving direct information about residual oxidative disorders in the body by monitoring the levels of free-radical transformations such as malondialdehyde plasma levels (MDA), endogenous-exogenous enzymes, protein carbonyl content (PCC), DNA damage level (8-OHdG), levels of ascorbate (Asc•) radicals, ROS products and nitro/nitric oxide (•NO) radicals.

I believe that they have a high scientific value all **results** that prove the role of protein carbonyl content (PCC), DNA damage level (8-OHdG), levels of ascorbate (Asc•) radicals, ROS products and levels of nitro/nitric oxide (•NO) radicals. The results were **discussed** competently and compared with others described in the literature. They were interpreted in the direction of the role of the markers studied as a factor in the progression and outcome of the PB. Based on the results obtained, 16 scientific and theoretical **contributions** of the dissertation work were made –10 original; 4 confirmatory and 1 with practical application, which demonstrate the high scientific value of the dissertation work and the role of the oxidative disorders studied as markers of the progression of the PB.

### **3. Assessment of scientometric indicators for the provided materials**

Dr. Iliana Mihaylova Koleva-Korkelia presents 4 scientific articles in full text on the topic of the dissertation: **1 in a journal with an impact factor ranked in Q4; 2 in a journal without an impact factor indexed in WbS; 1 in a journal with ISSN:0324-0959 in Bulgarian.** In the four articles M.D. student, Dr. Iliana Mihaylova Koleva- Korkelia is the **first author** and for its work over the last 5 years has acquired **H-index = 1**. The results of the dissertation are also presented at 2 international scientific forums in which the MD student is the first author. The audience activity of the M.D. student is in accordance with the requirements set out in the Rules of Trakia university required minimum requirements under the ERASBR for the scientific and educational degree "Doctor" in the field of Higher Education Area 7. Health and Sport, Professional direction 7.1. Medicine, scientific specialty: Obstetrics and gynecology.

### **4. Personal and professional data of the MD student**

Ass. Dr. Iliana Mihaylova Koleva - Korkelia was born on 09.10.1961. She graduated from HMI Plovdiv in 1987, Master's Degree. In 1995 she defended his specialty "Obstetrics and Gynecology" in HMI Sofia. In the same year in 1995, after a regular competition, she began working as an assistant in the Department of Obstetrics and Gynecology (where he is still) at the University Hospital "Prof. Dr. St. Kirkovich" and Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora in the position of obstetrician -gynecologist. During the period of his work in the Department of Obstetrics and Gynecology ass. Dr. Iliana Mihaylova Koleva - Korkelia shows motivation, knowledge, preparation and practical skills, which are a prerequisite for enrollment after a successful exam in 2017, in full-time doctoral studies at the same department. By order No 767/04.04.2017 of the Rector of the Trakia University of Ass. Dr. Iliana Mihaylova Koleva - Korkelia was assigned as a regular M.D. student in the same Department of Cipher 7.1. As such she conducts research work and conducts practical exercises of medical students and students midwives. Assistant Dr. Iliana Mihaylova Koleva - Korkelia was involved in the development and implementation of 3 research projects for the

period 2017-2022. The development of the dissertation work also contributes to the participation of the M.D. student assistant Dr. Iliana Mihaylova Koleva - Korkelia in research project 1/ 2020 on "Oxidative disorders and antioxidant protection in normal pregnancy and pregnancy, complicated by preterm birth" led by Assistant professor Dr Maria Angelova, M.D.

**Conclusion:**

Through his dissertation work Dr. Iliana Mihaylova Koleva - Korkelia presents himself as a well-prepared specialist with solid knowledge of obstetrics and gynecology and biochemistry. The M.D. student has mastered a number of experimental skills and competences. She is able independently conduct high-level research, interpret scientific results in depth and present them for publication in prestigious journals.

The 4 scientific articles published by her in full text, in journals with/without impact factor, show the high scientific value of the certification work.

Dr. Iliana Koleva-Korkelia complied with the critical remarks made.

**With deep respect, I recommend that the honorable members of the Scientific Jury vote positively for the award of educational scientific degree "Doctor" of Dr. Iliana Mihaylova Koleva – Korkelia.**

31.05.2022

Prepared the opinion: 

Associate professor dr Kremen Tsvetanov Tsvetkov, M.D.